

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

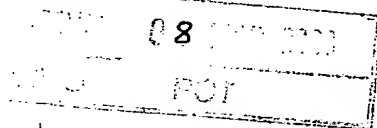
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



ESU

Bescheinigung

Die PAZ Arzneimittel-Entwicklungsgesellschaft mbH in Frankfurt am Main/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von
Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen bei
Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der
Aktivierung von NF-kB therapeutisch beeinflusst werden
können"

am 24. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
A 61 K 31/19 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 27. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 07 895.5

Wegner



**Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln,
zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die
Hemmung der Aktivierung von NF- κ B therapeutisch beeinflußt werden
können**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der Aktivierung von NF- κ B therapeutisch beeinflußt werden können.

Arylpropionsäuren und deren Derivate werden seit langem als nichtsteroidale anti-inflammatorisch und analgetisch wirksame Arzneimittel eingesetzt. Bekannte Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen [Propionic acid derivatives; Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, Chapter 27, p. 637 (Ninth Edition, 1996)].

Aufgrund der Molekülstruktur mit einem asymmetrischen C-Atom sind Arylpropionsäuren und deren Derivate chiral, kommen also als R- und S-enantiomere Form vor. Normalerweise fallen bei der chemischen Synthese diese Wirkstoffe als Racemat an. Bis auf S-Naproxen [Williams: Enantiomers in arthritic disorders; Pharmac. Ther., Vol. 46, pp. 273-295 (1990); Evans: Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol 42: 237-256 (1992)] und neuerdings Dexibuprofen [Symposium: Update on S(+)-ibuprofen; Going/Kitzbühl 2 bis 4. Februar 1996] und Dexketoprofen [Scrip No. 1831 June 22nd 1993 p. 7; Scrip No 2144 July 9th 1996 p.16] werden diese Wirkstoffe in Arzneimitteln bislang als Racemate eingesetzt.

Die therapeutisch erwünschte entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung der Arylpropionsäuren und deren Derivate wird im wesentlichen der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zugeschrieben [Vane and Botting: Overview – mechanism of action of antiinflammatory drugs. In: Improved non-steroidal antiinflammatory drugs – COX-2 enzyme inhibitors, S. 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers (1996)]. Diese erfolgt über die Hemmung der bei der Bildung von Prostaglandinen beteiligten Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1 und COX-2 bzw. PGHS-1 und PGHS-2). Durch die reduzierte Bildung von Prostaglandinen werden die mit diesen Entzündungsmediatoren im Zusammenhang stehenden Entzündungssymptome wie Schmerz, Schwellung, Rötung, Ödembildung, Erwärmung und Funktionseinschränkung abgeschwächt. Die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese wird als gemeinsames Merkmal des Mechanismus der antiinflammatorischen und der analgetischen Wirkung angenommen. Die therapeutisch erwünschte Hemmung der Prostaglandinproduktion im erkrankten Zielgewebe führt in anderen Organsystemen, die auf das Vorhandensein bestimmter Prostaglandinkonzentrationen angewiesen sind, zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Insbesondere betroffen von den unerwünschten Wirkungen sind der Magen-Darm-Trakt, die Nieren, die Lungen und die Blutplättchen.

Es ist bekannt, daß in Bezug auf die Prostaglandinsynthesehemmung wesentliche Unterschiede zwischen den enantiomeren Formen der Arylpropionsäuren bestehen [Williams (s.o.); Evans (s.o.); Brooks and Day: New nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Birkhauser Verlag, Basel, S. 119-126 (1985)]. Während alle S-Enantiomere dieser Substanzen eine ausgeprägte Prostaglandinsynthesehemmung aufweisen, wird diese bei den R-Enantiomeren im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich nicht gefunden. Folglich werden in therapeutischen Konzentrationen den R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten weder die

erwünschten, noch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zugeschrieben, die mit der Inhibition der Prostaglandinproduktion im Zusammenhang stehen. Unabhängig vom Fehlen dieser wirkungsmechanismusspezifischen unerwünschten Wirkungen können die R-Enantiomere dieser Wirkstoffklasse substanzspezifische unerwünschte Wirkungen aufweisen.

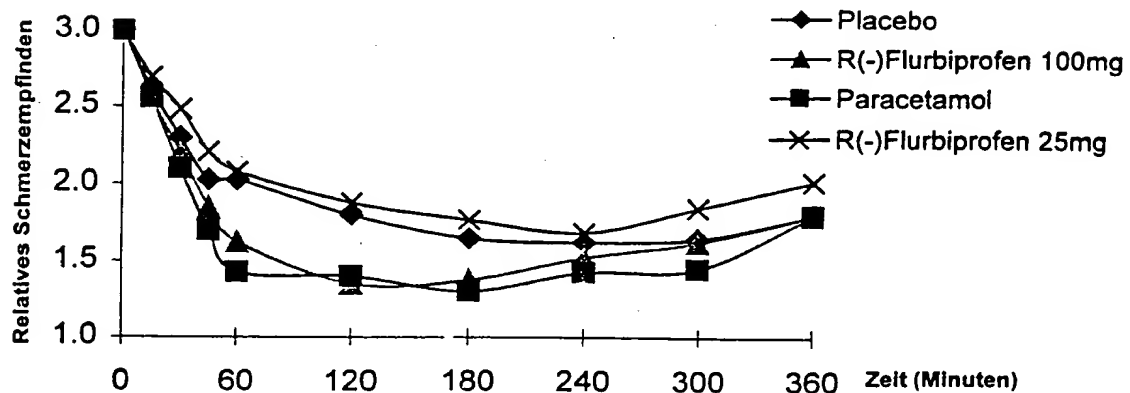
Wegen der bisherigen therapeutischen und wirtschaftlichen Bedeutung der als Racemat eingesetzten Arylpropionsäuren wird versucht, die Sinnhaftigkeit der Anwendung der racemischen Wirkstoffe zu begründen. Im Falle von Ibuprofen wird die Anwendung des Racemates im wesentlichen damit begründet, daß im menschlichen oder tierischen Organismus eine mehr oder weniger ausgeprägte Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen stattfindet [Caldwell et al.: The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences; Biochemical Pharmacology, Vol. 37, No. 1, pp. 105-114 (1988)], so daß auch ein Teil der R-Form nach Inversion zur S-Form als Prostaglandinsynthesehemmer wirksam werden kann. Außerdem wird für R-Ibuprofen eine Hemmung der polymorphkernigen Leukozyten in vitro beschrieben, die sich bei entzündlichen Erkrankungen als vorteilhaft erweisen könnte [Villanueva et al.: Equipotent inhibition by R(-), S(+)- and racemic ibuprofen of human polymorphonuclear cell function in vitro; Br. J. clin. Pharmac., 35, 235-242 (1993)]. Die therapeutische Relevanz dieses Mechanismus bei Anwendung von racemischem Ibuprofen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Für R-Flurbiprofen ist die Inversion zu vernachlässigen.

Die Tatsache, daß die therapeutische Wirkung der Arylpropionsäuren im wesentlichen der Prostaglandinsynthesehemmung zugeschrieben wird, hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Anwendung der reinen S-Enantiomere, gegebenenfalls der racemischen Verbindungen, jedoch nicht der reinen R-Enantiomere sinn-

voll sei. Erst mit der überraschenden Entdeckung, daß R-Flurbiprofen einen antinozizeptiven Effekt aufweist, der nicht mit der Hemmung der peripheren Prostaglandinbiosynthese im Zusammenhang steht, wurde die Entwicklung von Arzneimitteln auf der Basis von R-Flurbiprofen [DE 40 28 906 C2; EP 0 607 128 B1; USA 5,206,029 und 5,200,198] als Schmerzmittel ohne entzündungshemmende Wirkkomponente eingeleitet. Später wurde auch für R-Ketoprofen eine schmerzlindernde Wirkung beschrieben [DE 43 19 438 C1; WO 93/17667].

Neuere Publikationen bestätigen den antinozizeptiven Effekt von R-Flurbiprofen [Geisslinger, Schaible: New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers, J Clin Pharmacol, 36, 513-520 (1996); Burtova, Besson: Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord; British J. Pharmacology, 125, 87-101 (1998)] In klinischen Studien an Patienten konnte die schmerzlindernde Wirkung von R-Flurbiprofen [**Abb. 1**] und R-Ketoprofen [Cooper et al.: Analgesic efficacy and safety of R-Ketoprofen in postoperative dental pain; J Clin Pharmacol, 38, 11S-18S (1998)] nachgewiesen werden.

Abb. 1: Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie an 180 Frauen mit akutem Postepisiotomie-Schmerz (Mittelwertkurven)



Die hospitalisierten Patienten wurden in drei Medikationsgruppen mit je 50 Patienten und einer Placebogruppe (30 Patienten) randomisiert.

Jede Patientin erhielt innerhalb 48 Stunden nach einer ansonsten normal verlaufenen Entbindung eine Einzeldosis der zu untersuchenden Studienmedikation (25 mg R(-)-Flurbiprofen oder 100 mg R(-)-Flurbiprofen oder 1000 mg Paracetamol) oder ein Placebo oral verabreicht. Kurz vor der oralen Gabe der Testpräparate bzw. des Placebos und zu genau festgelegten Untersuchungszeitpunkten (15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten) wurden die Patienten bezüglich ihres Schmerzempfindens befragt. Die Wirksamkeit der einzelnen Präparate wurde anhand einer Schmerzempfindungs-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = stark) beurteilt. Die zeitlichen Verläufe des relativen Schmerzempfindens sind in den oben gezeigten Mittelwertkurven der einzelnen Patientengruppen zusammengefaßt.

Tierexperimentelle Studien belegen, daß die Wirkung von R-Flurbiprofen über eine entzündungshemmende und eine antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem erklärt werden kann [Buritova (s.o.); Neugebauer et al.: Antinociceptive effects of R(-)- and S(+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation; J.Pharmacol Exp Ther, 275, 618-628 (1995)]. Die bekannte periphere entzündungshemmende und antinozizeptive Wirkung von Flurbiprofen konnte dagegen ausschließlich beim S-Enantiomeren gefunden werden [Buritova (s.o.) und Neugebauer (s.o.)]. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens ergibt sich daraus die bedeutende Konsequenz, daß zur optimalen Behandlung der peripheren entzündlichen Erkrankungen S-Arylpropionsäuren als Mittel der Wahl eingesetzt werden sollten. Zur Verringerung der mit der Prostaglandinsynthesehemmung zusammenhängenden unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt etc. sollte z.B. S-Flurbiprofen nicht oral eingenommen werden, sondern lokal auf die entzündete bzw. schmerzende Stelle appliziert werden. R-Flurbiprofen sollte jedoch wegen der zentralen Wirkung systemisch [Buritova (s.o.)], z.B. oral, intramuskulär oder intravenös appliziert werden.

Entgegen dieser neuesten Erkenntnis zur praktisch ausschließlich zentralen Wirkung von R-Flurbiprofen wurde nun überraschend gefunden, daß R-Flurbiprofen in bestimmten Konzentrationen ein potenter und spezifischer Hemmer der Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B ist. NF- κ B ist ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, der in Zellen bei Immun- und Entzündungsreaktionen sowie bei der Expression von Cytokinen, Chemokinen, Zelladhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren, Immunrezeptoren, akute Phase Proteinen, diversen Enzymen und anderen Transkriptionsfaktoren eine zentrale Rolle einnimmt [Lee, Burckart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Die NF- κ B-Aktivierung kann auf verschiedenen Stufen der Aktivierungskaskade durch verschiedene Wirkstoffe inhibiert werden. So inhibieren Glucocorticoide NF- κ B durch direkte Assoziation oder durch Verstärkung der Expression. Cyclosporine und Tacrolimus verhindern die NF- κ B-Aktivierung durch Inhibierung der Calcineurinwirkung der Phosphatase, die indirekt den I- κ B-Abbau induziert. Deoxyspargualin inhibiert NF- κ B durch Blockade seiner Kernverlagerung. Aspirin und Salicylate inhibieren vorgelagerte Ereignisse, welche die I- κ B Phosphorylierung induzieren. Tepoxalin und Antioxidantien inhibieren die NF- κ B-Aktivierung durch Veränderung des Redox-Zustandes der Zelle. Weitere Recherchen sind notwendig um spezifische Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten, die durch NF- κ B beeinflußt werden, zu entwickeln [Lee, Burckart: Nuclear factor kappa B: Important transcritpion factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Die Erfindung hat sich nun zur Aufgabe gestellt, weitere Wirkstoffe zu finden, welche die NF- κ B -Aktivierung hemmen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß R-Arylpropionsäuren über die spezifische Hemmung von Schritten innerhalb der NF- κ B-Aktivierungskaskade in das Erkrankungsgeschehen eingreifen können. Wegen der ubiquitären Funktion des Transkriptionsfaktors NF- κ B bei der Genregulation sind Arzneimittel mit R-Arylpropionsäuren oder deren Derivaten nicht nur zur bekannten Schmerzlinderung über die antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem [DE 40 28 906 C2] geeignet, sondern bei geeigneter Anwendung und Dosis auch bei allen Erkrankungen einsetzbar, bei denen eine Hemmung der NF- κ B-Aktivierung therapeutisch vorteilhaft genutzt werden kann. Erfindungsgemäß können diese Arzneimittel somit nicht nur bei Schmerz und Rheuma, sondern auch bei

Tumoren, Immunerkrankungen, Asthma, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose, Alzheimersche Krankheit, etc. in jeweils angepaßter Dosis und pharmazeutischer Formulierung eingesetzt werden.

Die hier berichtete Beobachtung der Hemmung der NF- κ B-Bildung ist überraschend, weil nach dem Stand der Technik die pharmakologischen Effekte der Arylpropionsäuren anderen Mechanismen zugeschrieben wurden. Dies hat bisher zur Anwendung der Racemate oder der S-Enantiomeren bei Schmerzen oder Entzündungen, in geringerer Dosis, geführt. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß R-Arylpropionsäuren, die NF- κ B Aktivierung ca. 100 mal potenter hemmen als die entsprechenden S-Enantiomere. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen sie jedoch in höheren Dosierungen eingesetzt werden als sie bei der bekannten therapeutischen Anwendung von racemischen Arylpropionsäuren üblich sind. Wegen der guten Verträglichkeit auf Grund der praktisch fehlenden Wirkung dieser R-Arylpropionsäure-Dosierungen auf die periphere Prostaglandinbiosynthese ist es jedoch möglich, bei Anwendung der R-Enantiomere die Dosis so hoch festzulegen, daß die erwünschte Hemmwirkung auf die NF- κ B-Aktivierung erzielt wird, ohne daß die von der S-Form herrührenden unerwünschten Wirkungen befürchtet werden müssen. Die Wirkstoffe werden daher vorzugsweise überwiegend frei von S-Enantiomeren, d.h. mit einer optischen Reinheit von über 90 %, insbesondere über 99 %, eingesetzt, falls nicht als "Nebenwirkung" auch die bekannte schmerz- und entzündungshemmende Wirkung des S-Enantiomeren erwünscht ist. Außer im Falle von R-Ibuprofen sind diesbezügliche unerwünschte Wirkungen wegen der fehlenden $R \Rightarrow S$ -Inversion bei den übrigen nicht zum CoA-thioester metabolisierenden R-Arylpropionsäuren nicht zu erwarten. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel lassen somit eine verbesserte therapeutische Breite im Vergleich zur Anwendung der racemischen Arylpropionsäuren

bzw. deren S-Enantiomere erwarten. Die durchgeführten Untersuchungen am Menschen belegen die gute gastrointestinale Verträglichkeit von R-Flurbiprofen und anderen R-Arylpropionsäuren [Jerussi et al.: Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to Ketoprofen, Flurbiprofen, Racemic Ketoprofen, and Paracetamol: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial; J Clin Pharmacol, 38, 19S-24S (1998)], die sich schon in früher durchgeführten Tierexperimenten angedeutet hat [DE 40 28 906 C2].

Seit der Entdeckung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B vor etwa einem Jahrzehnt werden umfangreiche Forschungsarbeiten zur biologischen Funktion und zur Beeinflussung der NF- κ B-Bildung durch endogene und exogene Substanzen durchgeführt. Von den bekannten pharmakologischen Substanzen wurden bisher u.a. Glukocortikoide wie Dexamethason und Prednison, Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Tacrolimus und Deoxyspergualin bei therapeutischen Konzentrationen als wirksam auf die NF- κ B-Aktivierung beschrieben. Für den bei der biochemischen Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen intermediär entstehenden Metaboliten, einen R-Ibuprofen-Coenzym A-thioester wurde ebenfalls eine Hemmung der NF- κ B-Aktivierung nachgewiesen und spekulativ angenommen, daß auch R-Ibuprofen über die bekannte metabolische Aktivierung im menschlichen Körper zum R-Ibuprofen-CoA-thioester eine Wirkung aufweisen würde, die R-Ibuprofen selbst nicht besitzt. [Brune et al.: Arzneimittel, enthaltend Ibuprofen-thioester als Hemmer der Nf- κ B abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzündungen und Schmerz, DE 197 16 713 A1].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß andere therapeutisch genutzte Arylpropionsäurederivate, wie Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen, die keine merkliche Bildung von CoA-Thioestern beim Menschen aufweisen, eine ausgeprägte Hemmung der Aktivierung von NF- κ B bewirken und

somit das Potential für die mit der Beeinflussung dieses Mechanismus zusammenhängenden therapeutischen Effekte besitzen.

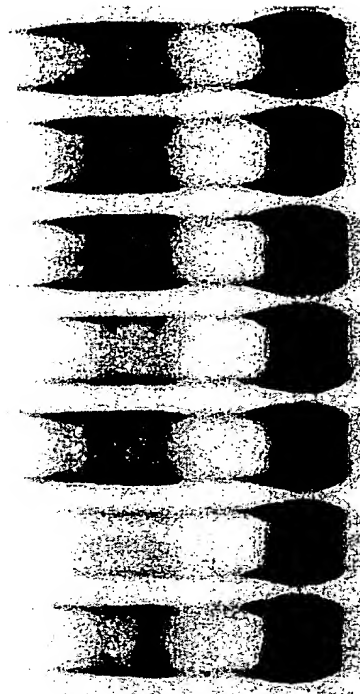
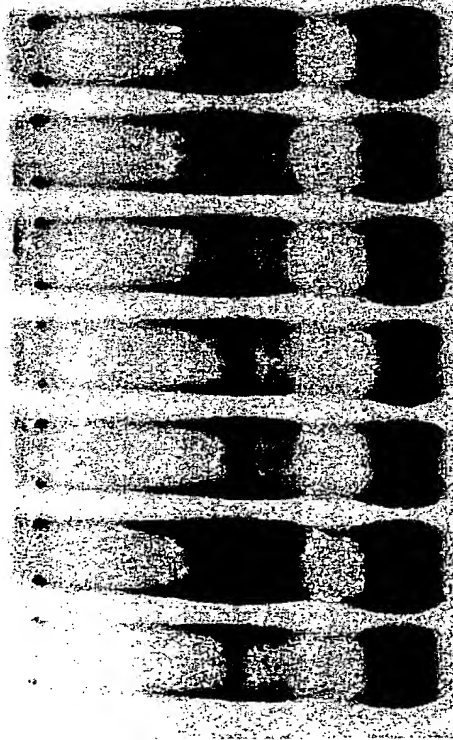
Die erfindungsgemäßen Arzneimittel auf der Basis von R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten als Hemmer der NF- κ B-Aktivierung zur Therapie von Erkrankungen, welche durch die Modifizierung der NF- κ B-Aktivierung beeinflusst werden, beruht auf folgenden experimentellen Untersuchungen:

Abb. 2: Konzentrationsabhängiger Einfluß von R- und S-Flurbiprofen auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B in RAW-Zellen. Die Gel-retentionsanalyse (Electro Mobility-Shift Assay; DIG Gel Shift Kit, Boehringer Mannheim) zeigt, daß LPS (1 μ g/ml) zu einer Aktivierung von NF- κ B (p50/p65 Komplex von NF- κ B) führt (Spur Nr. 2 und 10). Mikromolare Konzentrationen von R-Flurbiprofen (Spur Nr. 3, 4, 5, 6, 7 gegen Spur Nr. 2 als Kontrolle) waren in der Lage diese LPS induzierte Aktivierung von NF- κ B zu hemmen. Eine densitometrische Auswertung ergab, daß S-Flurbiprofen hinsichtlich dieser Eigenschaften ca. 100 mal weniger potent war (Spur Nr. 11, 12, 13, 14, gegen Spur Nr. 10 als Kontrolle). Spur Nr. 1 und 8 zeigen jeweils unstimulierte Kontrollzellen.

R-Flurbiprofen

S-Flurbiprofen

1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14



Kompl. 2
(p50/p65)

Kompl. 1
(p50/p50)

LPS
(1µg/ml)

- - - - - + + + + +

R-FLU
(µM)

- - 1000 100 10 1 0,1

S-FLU
(µM)

- 1000 - 1000 100 10 1

Da der nukleäre Transkriptionsfaktor NF- κ B u.a. für die Bildung einer Reihe von Enzymen mit proinflammatorischer und ödembildender Eigenschaften verantwortlich ist, wurde der Einfluß von R-Flurbiprofen auf das Zymosan-induzierte Rattenpfotenödem bestimmt (Methode beschrieben bei: Meller ST und Gebhart GF: Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat; European Journal of Pain, 1, 43-52 (1997). **Abbildung 3 a - c** faßt die Ergebnisse zusammen.

Abb. 3a – c: Zeitabhängige Zunahme des Rattenpfotenvolumens (gemessen mit einem Plethysmographen) nach intraplantarer Applikation von Zymosan. Nach Applikation von Zymosan [Meller and Gebhart (s.o.)] in eine Hinterpfote der Ratte kommt es als Zeichen einer Entzündung zur Zunahme des Pfotenvolumens (Placebo-Gruppe, Applikation von Vehicle = Phosphatpuffer (PP)). Aufgrund der hemmenden Wirkung von R-Flurbiprofen auf die NF- κ B Aktivierung ist bei Dosierungen im Bereich zwischen 1 und 27 mg/kg Körpergewicht (Applikation: intraperitoneal) eine überraschende Abnahme des Pfotenvolumens ersichtlich. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt zwischen der 2. und 6. Stunde nach Zymosan-Applikation. Dexamethason (0,5 mg/kg Körpergewicht), ein bekannter Hemmer der NF- κ B Aktivierung, wurde als Positivkontrolle eingesetzt. S-Flurbiprofen zeigte erwartungsgemäß ebenfalls eine Reduktion des Pfotenvolumens, wobei dieser Effekt jedoch nicht über eine Hemmung der NF- κ B Aktivierung, sondern über eine Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen erklärbar ist. S-Flurbiprofen ist ein bekannter Hemmer der Cyclooxygenasen.

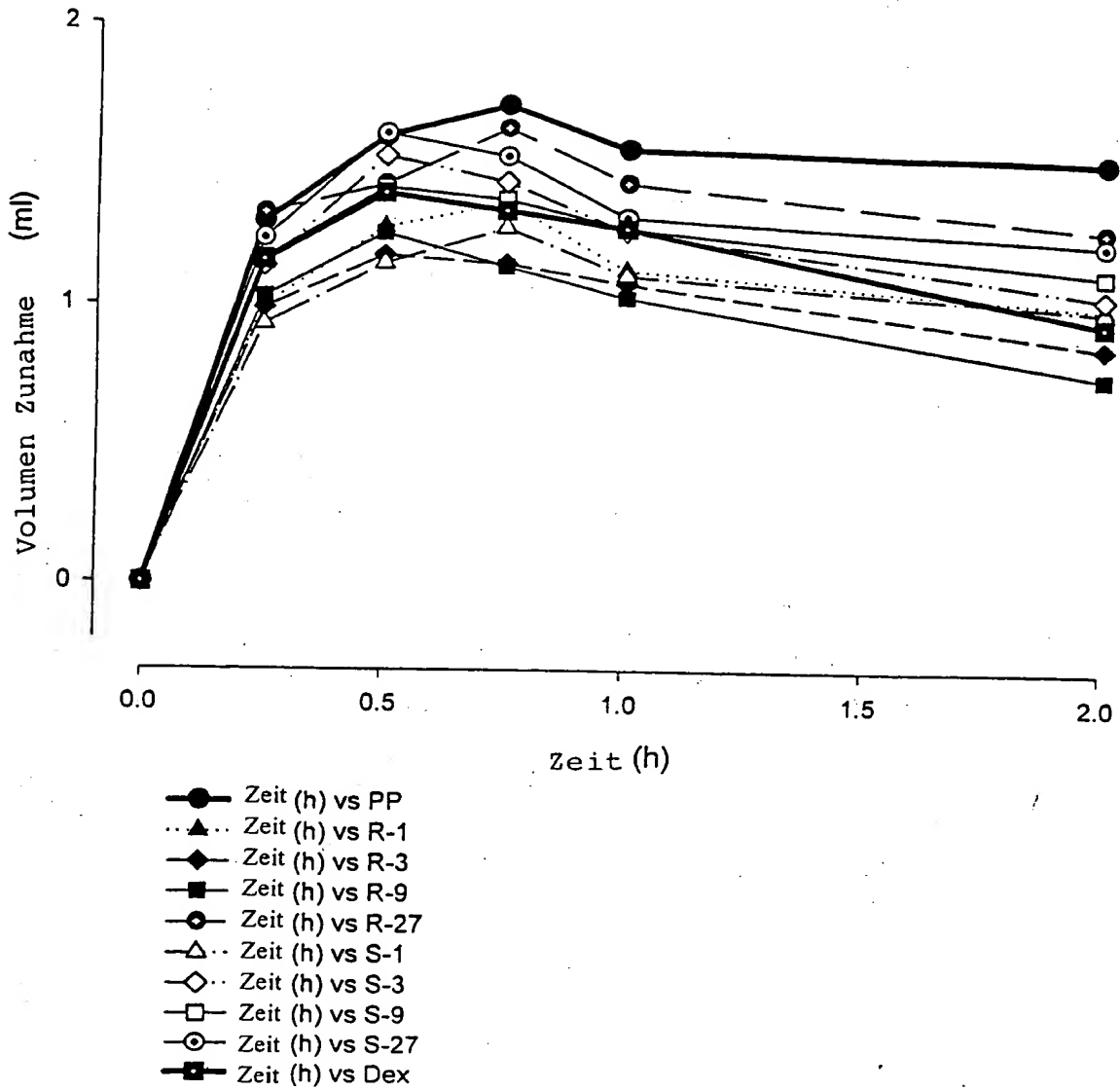


Abb. 3a

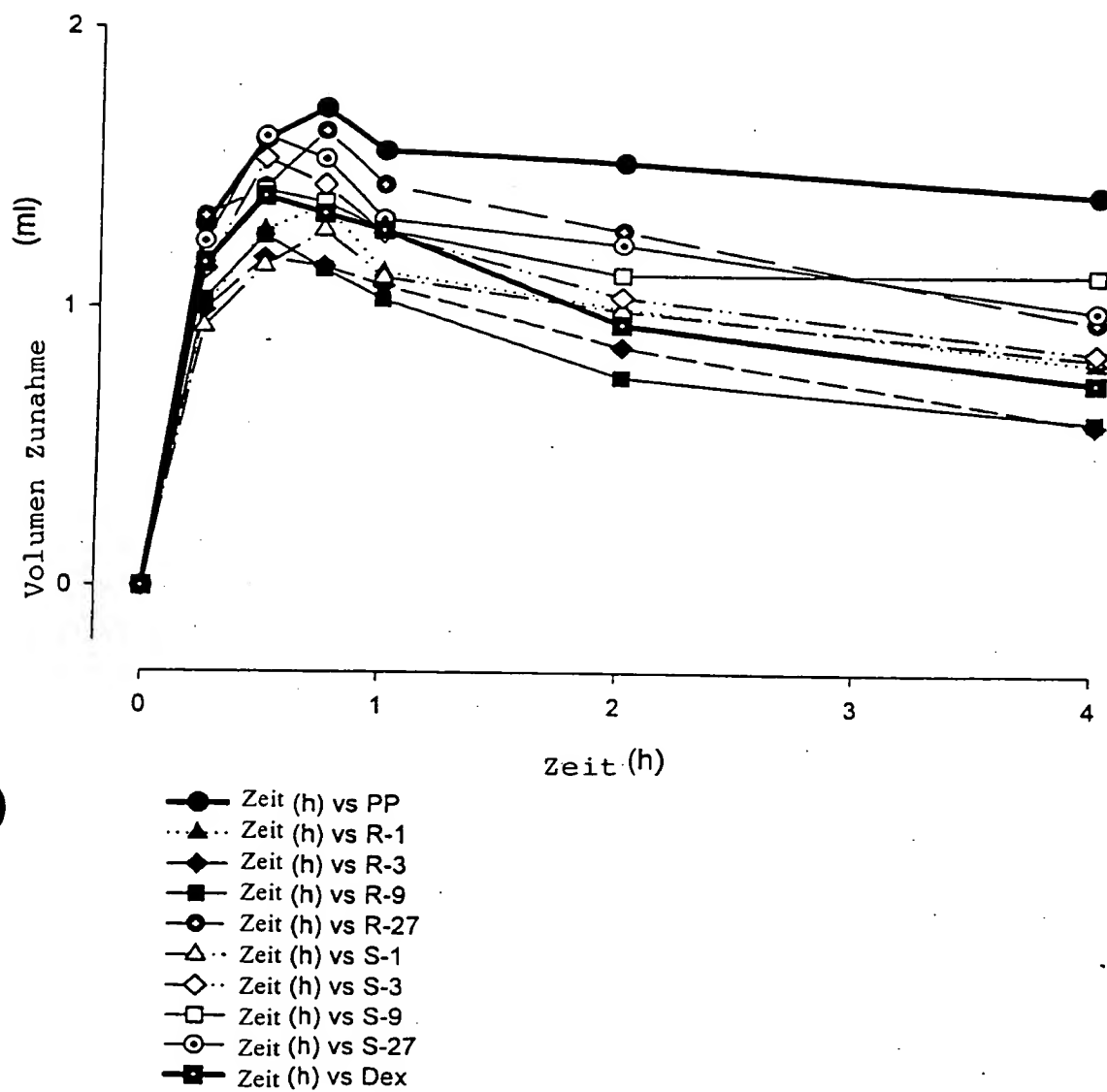


Abb. 3b

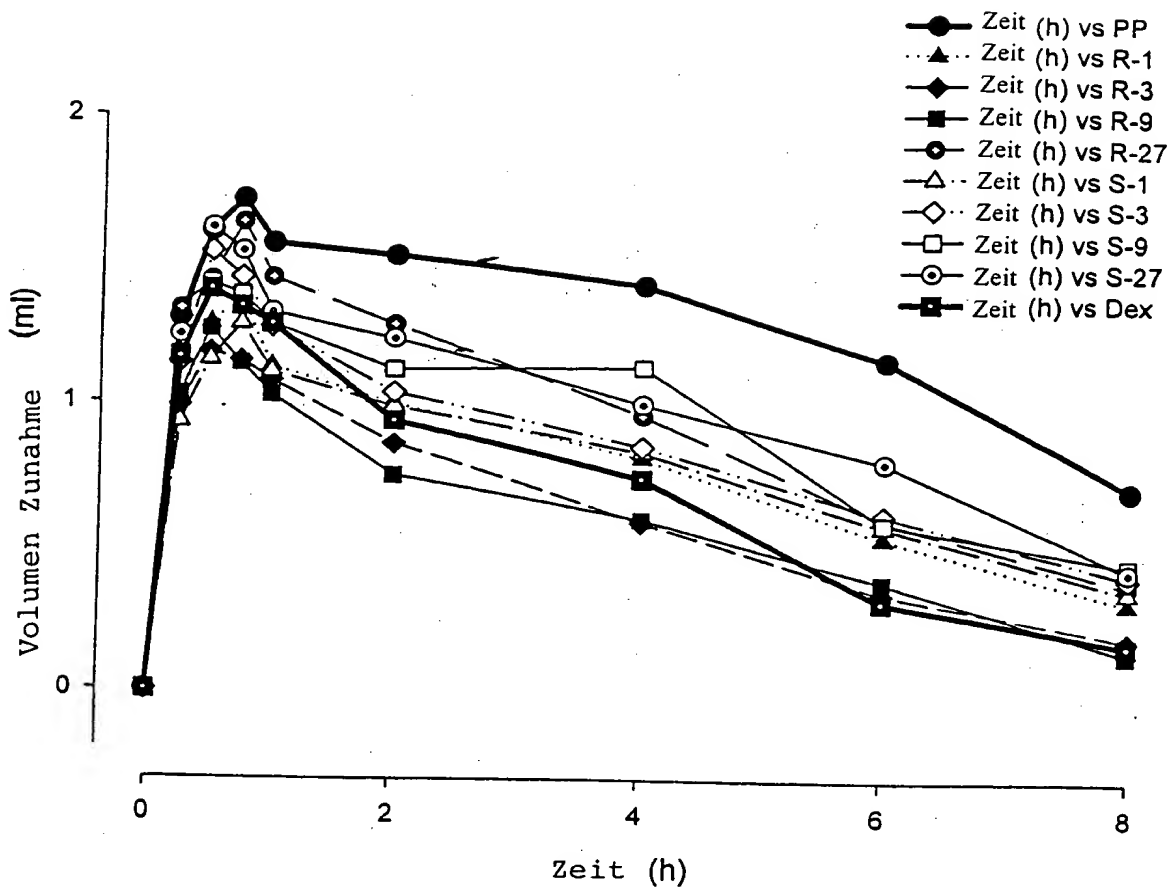
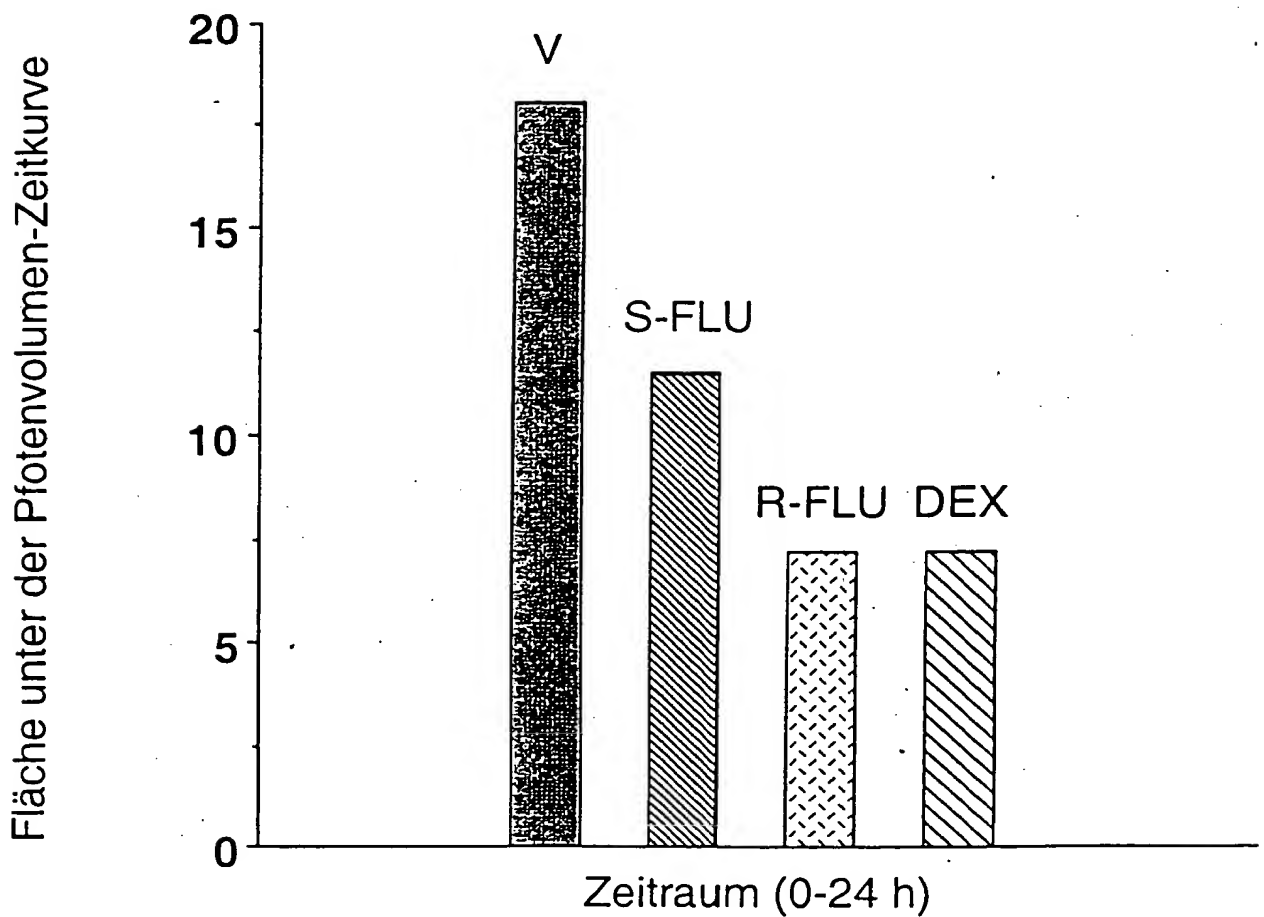


Abb. 3c

Abb. 4: Zusammenfassung der Effekte von 9 mg/kg R-Flurbiprofen, 9 mg/kg S-Flurbiprofen und 0,5 mg/kg Dexamethason gegen Placebo (V) über 24 Stunden. Die Effekte nach 9 mg/kg R-Flurbiprofen waren vergleichbar mit denen nach 0,5 mg/kg Dexamethason.



Die Herstellung und chirale Trennung der Arylpropionsäuren und ihrer Derivate ist bekannt. Beispielhaft sei auf die WO 93-17677 und die darin genannte Literatur verwiesen.

Unter Arylpropionsäurederivaten werden erfindungsgemäß die im Magen/Darmtrakt (bei oraler Applikation) bzw. im Blut in die Arylpropionsäuren rückgespaltenen Derivate verstanden, wie Alkylester mit 1-6 C-Atomen, die ggf. Amino- oder Hydroxygruppen enthalten können, Amide oder Alkylamide mit 1-6 C-Atomen, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder Aluminiumsalz. Auch solche Verbindungen sind bekannt.

Die Bedeutung einer prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von R-Arylpropionsäure in der akuten oder chronischen Behandlung von Krankheiten wird entsprechend der Stärke der zu behandelnden Beschwerden variieren. Die Dosis und die Häufigkeit der Dosierungen werden sich ebenfalls entsprechend dem Alter, Körpergewicht und Reaktion des einzelnen Patienten unterscheiden. Generell sollte die Tagesdosis von R-Arylpropionsäure für die vorliegend beschriebenen Beschwerden zwischen ca. 50 mg und ca. 2000 mg liegen, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis zwischen ca. 100 mg und ca. 500 mg, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Bei der Betreuung des Patienten sollte die Behandlung mit einer niederen Dosierung begonnen werden, möglicherweise von 20 mg bis zu 200 mg und bis zu ca. 1000 mg oder höher gesteigert werden, je nach der allgemeinen Reaktion des Patienten. Es wird ferner empfohlen, daß Säuglinge, Kinder, Patienten über 65 Jahre und solche mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion zuerst eine niedere Dosis erhalten und basierend auf der individuellen Reaktion und dem Blutspiegel titriert werden. In manchen Fällen kann es erforderlich sein, eine Dosierung außerhalb dieser Berei-

che anzuwenden, was für den Fachmann offensichtlich ist. Weiterhin wird angemerkt, daß der behandelnde Hausarzt oder klinische Facharzt im Zusammenhang mit der allgemeinen Reaktion des Patienten weiß, wie und wann die Behandlung zu unterbrechen, umzustellen oder abubrechen ist. Die Ausdrucksweise "eine Menge, welche für die NF- κ B-Hemmung ausreichend ist, aber nicht ausreicht, um nachteilige Reaktionen (Prostaglandinsynthesehemmung) auszulösen" ist von den oben angegebenen Dosierungsmengen und der Dosierungsanleitung umfaßt. Jede beliebige Art der Verabreichung kann angewendet werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosierung der R-Arylpropionsäure zu versorgen. Beispielsweise oral, rektal, transdermal, parenteral (subkutan, intramuskulär, intravenös), intrathekal, epi- oder peridural und ähnliche Formen der Verabreichung können angewendet werden. Mögliche Applikationsformen sind z.B. Tabletten, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Pflaster und dergleichen.

Die pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen R-Arylpropionsäure als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff und wahlweise andere therapeutische Zusätze.

Die Ausdrucksweisen "pharmazeutisch verträgliche Derivate" oder "ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon" beziehen sich auf Derivate hergestellt aus pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Säuren oder Basen, einschließlich anorganischer Säuren und Basen und organischer Säuren und Basen. Da die Komponente der vorliegenden Erfindung sauer ist, können Derivate mit pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Basen, einschließlich anorganischer und organischer Basen, hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Zusatzderivate für die Komponente der vorliegenden Erfindung

umfassen Metallsalze, hergestellt aus Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink oder organische Salze hergestellt aus Lysin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin (N-methylglucamin), Trometamin, Arginin und Alkylaminen mit 1-6 C-Atomen.

Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen Formulierungen wie Suspensionen, Lösungen, Elixiere und Aerosole. Trägerstoffe wie Stärke, Zucker, mikrokristalline Zellulose, Verdünner, Granulierhilfsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Lösemittel und ähnliches können im Falle der festen oralen Applikationsformen verwendet werden. Feste orale Applikationsformen (wie Pulver, Kapseln und Tabletten) werden den flüssigen oralen Applikationsformen vorgezogen. Die bevorzugte feste orale Applikationsform sind Tabletten. Die Tabletten können auf Wunsch mit standardisierten Wasser- oder wasserfreien Beschichtungsmitteln überzogen werden.

Zusätzlich zu den üblichen oben angeführten Applikationsformen kann die erfindungsgemäße Komponente mit an sich bekannten Mitteln in verzögert anflutender und/oder rasch anflutender Form verabreicht werden. Beispielsweise wirken hydrophobierende Zusätze zu oralen Applikationsformen verzögernd, Sprengmittel und Tenside auflösungsfördernd und damit beschleunigend und, wie bekannt, können beide Formen in Granulatform gemischt werden, um einen Teil des Wirkstoffs rasch und den Rest verzögert anfluten lassen.

Pharmazeutische Formulierungen der vorliegenden Erfindung, welche für die orale Applikationsform geeignet sind, können als separate Einheiten wie Kapseln, Dragees oder Tabletten, oder Aerosole, jeweils eine vorgegebene Menge des Wirkstoffes in Form von Pulver- oder Granulat, oder als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit, einer nicht wäßrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser

Emulsion oder einer flüssigen Wasser-in-Öl Emulsion enthalten. Solche Formulierungen können nach jeder pharmazeutischen Methode hergestellt werden, aber alle Methoden beinhalten eine Vermischung des Wirkstoffes mit einer Trägersubstanz, welche aus einem oder mehreren der notwendigen Bestandteile besteht. Generell werden die Formulierungen durch gleichmäßiges und gründliches Vermischen des Wirkstoffes mit flüssigen Trägersubstanzen oder feinzerkleinerten festen Trägersubstanzen, oder beidem, und dann, falls erforderlich, Formen des Produktes in die gewünschte Applikationsform, hergestellt.

Beispielsweise kann eine Tablette durch Pressen oder Formen, wahlweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen hergestellt werden. Gepreßte Tabletten können durch Verpressen in einer entsprechenden Vorrichtung hergestellt werden, wenn der Wirkstoff in einer rieselfähigen Form wie Pulver oder Granulat, wahlweise gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünner, Dispergier- oder oberflächenaktiven Mittel, vorliegt. Geformte Tabletten können auch durch Formen einer Mischung der pulverisierten Komponenten, befeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünner, in einer geeigneten Vorrichtung und anschließender Trocknung hergestellt werden. Vorzugsweise enthält jede Tablette zwischen 50 mg und 1000 mg des Wirkstoffes, und jedes Dragee oder Kapsel enthält zwischen ca. 50 mg und ca. 600 mg des Wirkstoffes. Besonders bevorzugt enthält die Tablette, Dragee oder Kapsel eine von vier Dosierungen, nämlich 50 mg, 100 mg, 200 mg oder 500 mg des Wirkstoffes.

Patentansprüche

1. Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF- κ B-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF- κ B-Bildung therapeutisch positiv beeinflußt werden können.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Mittel die R-Arylpropionssäure in einer Menge von 50 bis 1000 mg/Dosis enthalten.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die R-Arylpropionsäuren oder R-Arylpropionsäurederivate überwiegend frei von S-Arylpropionsäuren oder S-Arylpropionsäurederivaten sind.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als R-Arylpropionsäuren nicht zu CoA-Thioestern metabolisierenden Säuren, insbesondere R-Flurbiprofen, R-Ketoprofen, R-Naproxen, R-Tiaprofensäure oder R-Fenoprofen verwendet werden.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder als Aluminiumsalz vorliegen.

6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Arzneimittel übliche Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees oder anderen oral einsetzbaren Formen hergestellt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in rasch anflutender, verzögert anflutender oder kombiniert in rasch und verzögert anflutender Form eingesetzt werden.
9. Verwendung nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, Schmerz, Asthma, Tumoren, Immunerkrankungen, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose und Alzheimer-scher Krankheit eingesetzt werden.
10. Mischungen aus R-Enantiomeren und S-Enantiomeren in Mischungsverhältnissen, bei denen die Hemmung der NF- κ B-Aktivierung des R-Enantiomeren mit der COX-Hemmung der S-Enantiomeren in einer Arzneiform bezüglich der Wirkstärke und der Wirkdauer auf die jeweilige Indikation eingestellt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF- κ B-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF- κ B-Bildung therapeutisch positiv beeinflusst werden können.